



PCT/03/04512

16 OCT 2003

BREVET D'INVENTION

REC'D 24 OCT 2003

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

WIPO

PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 07 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIÈGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI




REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

OB 540 W / 250899

REMISE DES PIÈCES DATE 15 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT 0212828 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 15 OCT. 2002		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE NONY & ASSOCIES 3 rue de Penthièvre 75008 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02309/S.864/BR73373/CR/CG			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'au moins une amide ou un ester de sucre et d'acide linoléique pour générer de l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque dans l'épiderme cutané			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'OREAL	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme à Conseil d'Administration	
N° SIREN		6 . 3 . 2 . 0 . 1 . 2 . 1 . 0 . 0	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	14 rue Royale	
	Code postal et ville	75008 PARIS	
Pays			
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 15 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT 0212828 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA02309/S.864/BR73373/CR/CG	
6 MANDATAIRE Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		NONY & ASSOCIES	
Adresse Rue Code postal et ville	3 rue de Penthièvre 75008 PARIS		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.43.12.84.60	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.43.12.84.70	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		nony@nony.fr	
7 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Pascale LE COUPANEC N° 98-0402		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins une amide ou d'un mono- ou poly-ester de sucre et d'acide linoléique pour la préparation d'une composition thérapeutique ou cosmétique destinée à traiter et/ou prévenir les désordres liés à une sécheresse cutanée en particulier due à un déficit en acide linoléique.

5 On rappelle que la peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et
10 les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

Les kératinocytes subissent en permanence une évolution morphologique témoignant de leur kératinisation sous-tendant le rôle de barrière protectrice (mécanique et chimique) de l'épiderme.

15 Cette évolution se fait de la profondeur vers la superficie et permet de distinguer sur une coupe d'épiderme quatre couches superposées de la profondeur vers la superficie : la couche germinative (ou basale), la couche à épines (ou spineuse), la couche granuleuse et la couche cornée (compacte, puis desquamante).

Le derme, sous-jacent à l'épiderme, le nourrit et le soutient. Il est formé d'un
20 réseau dense de fibres entrecroisées, fibres de collagène d'une part, qui confèrent au derme sa résistance aux forces de pression, fibres élastiques d'autre part, qui donnent à la peau son élasticité.

L'hypoderme est essentiellement un matelas graisseux.

La peau comporte aussi des structures annexes telles que notamment les
25 glandes sébacées. Ces glandes sécrètent une substance grasse, le sébum, qui forme un film imperméable à la surface de l'épiderme ; elles sont logées auprès des follicules pileux formant l'unité pilo/sébacée. La densité des glandes sébacées n'est pas identique sur toute la surface de la peau, certaines régions cutanées sont en effet très riches en glandes sébacées, alors que d'autres en sont en revanche beaucoup plus pauvres voire
30 exemptes.

La fonction de barrière exercée par la peau vis-à-vis du milieu extérieur résulte donc d'une organisation complexe et de nombreux facteurs.

Mais, elle repose en particulier sur la qualité de l'épiderme qui dépend notamment de l'équilibre entre la prolifération et la différenciation des kératinocytes épidermiques.

Il existe de nombreux actifs cosmétiques ou dermatologiques qui visent à garantir ou à rétablir l'équilibre cutané. Ces actifs protègent, nourrissent, hydratent, apaisent la peau ou encore régulent les communications intercellulaires.

La rupture de l'équilibre cutané peut se manifester de différentes façons. Elle peut notamment conduire au déclenchement de processus inflammatoires, d'un dérèglement de la fonction sébacée, d'hyperkératinisation, ainsi qu'à une augmentation de la perte insensible en eau et plus généralement à une sécheresse cutanée. Ces événements affectent de façon négative le confort et/ou l'esthétique cutanée. Ils sont en outre susceptibles d'affecter l'état sanitaire de l'épiderme ou de ses annexes en modifiant leur flore tel que par exemple en favorisant leur colonisation par divers microorganismes.

Il est aussi connu depuis de nombreuses années qu'une alimentation carencée en vitamine F et plus particulièrement en l'un de ses composants essentiels, à savoir l'acide linoléique, affecte l'équilibre cutané. Ce déséquilibre se traduit notamment par une sécheresse cutanée et en particulier par une perte insensible en eau élevée, ainsi que par une desquamation cutanée altérée. Il a également été observé des dermatites, des rougeurs cutanées, la formation de plaies ainsi qu'une déficience dans le processus de cicatrisation. Cela peut se traduire en outre par une dépigmentation, une chute des cheveux, des sourcils et/ou des poils.

On sait aujourd'hui que dans l'épiderme cutané, l'acide linoléique est transformé par la 15-lipoxygénase de l'épiderme, principalement en acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque (également connu sous sa dénomination abrégée de 13-HODE) qui, directement ou indirectement, modère la prolifération tissulaire.

On sait également qu'un déficit en acide linoléique entraîne un déficit en 13-HODE.

Enfin, il a été rapporté que des applications topiques d'acide linoléique sur une peau présentant un déficit en acide linoléique avaient permis de restaurer la perte insensible en eau à un niveau normal. Il a par ailleurs été démontré dans un modèle animal, la réversibilité d'une hyper prolifération de kératinocytes épidermiques, liée à une carence en acides gras essentiels, par l'application topique de 13-HODE (Miller *et al*,

1990. J Invest Dermatol, 94, 353-358).

Toutefois, si l'emploi du 13-HODE à titre expérimental a conduit à l'obtention de résultats positifs, son emploi à grande échelle n'est cependant guère envisageable, car il ne s'agit pas d'une molécule facilement disponible, contrairement à l'acide linoléique qui est en revanche présent dans différentes huiles naturelles. Qui plus est, le 13-HODE ainsi que l'acide linoléique, de même que sa forme la plus commune à savoir la vitamine F dans laquelle il est présent en proportion importante, sont, en raison de leur nature chimique, instables à l'air et subissent une peroxydation.

La présente invention a précisément pour objet de proposer des composés plus stables à la peroxydation de l'air que l'acide linoléique et capables de traiter et/ou de prévenir une sécheresse cutanée, notamment en étant susceptibles de générer du 13-HODE.

Après de nombreuses recherches, la demanderesse vient de mettre en évidence, que les esters ou amides d'acide linoléique et de sucre présentaient des propriétés remarquables, susceptibles de justifier leur utilisation pour améliorer l'état de l'épiderme et/ou de l'unité pilo/sébacée, et notamment pour traiter et/ou pour prévenir une sécheresse cutanée.

Ils permettent en particulier d'améliorer l'état de l'épiderme sur l'ensemble de la surface cutanée d'un individu, y compris dans des zones cutanées pauvres ou exemptes en glandes sébacées telles que la paume des mains, la face interne des bras et la face interne de la jambe.

Le produit utilisé dans la présente invention possède en outre différents avantages, tels que de comprendre un acide gras essentiel naturellement présent dans le corps humain.

Il est de plus très bien toléré par la peau.

Ce produit est significativement plus stable à la peroxydation de l'air que les produits utilisés dans l'art antérieur pour des indications similaires, et en particulier significativement plus stable que l'acide linoléique.

Enfin, il est aisément synthétisable, à un niveau industriel, avec un coût relativement peu élevé.

La présente invention concerne, selon un premier aspect, l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique pour la

préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à traiter et/ou à prévenir la sécheresse cutanée.

La présente invention a également pour objet, selon un autre de ses aspects, l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à générer du 13-HODE dans l'épiderme cutané.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation d'au moins une amide ou un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, destinée à traiter et/ou à prévenir des désordres cutanés et/ou de l'unité pilo/sébacée liés à un déficit en acide linoléique.

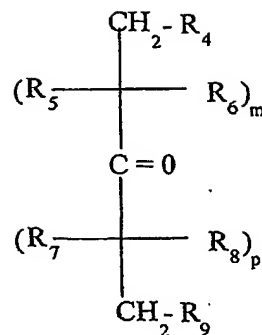
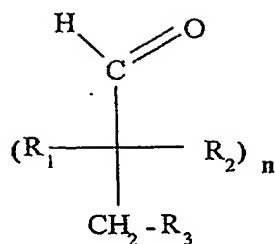
Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, ladite amide ou ledit mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique est utilisé sous la forme d'un mélange comprenant au moins une autre amide ou un autre mono- ou poly-ester de sucre d'acide gras.

Communément, le sucre est le nom générique sous lequel on désigne des corps qui possèdent plusieurs fonctions alcool, avec ou sans fonction aldéhyde ou cétone, et qui sont au moins en C₃.

Plus précisément, sont couverts sous ce terme les oses, encore dénommés monosaccharides qui contiennent de trois à neuf atomes de carbone, les oligosaccharides résultant de la condensation d'un petit nombre d'oses, généralement inférieur à 5, par l'intermédiaire de liaisons glycosidiques, à l'image du disaccharide et, les polysaccharides constitués par l'association d'un nombre plus important d'oses.

Dans le cadre de la présente invention, le sucre considéré est plus particulièrement un mono- ou oligo-saccharide et notamment un mono- ou di-saccharide.

A titre indicatif on rappellera que les monosaccharides sont soit des aldoses soit des cétooses qui sont respectivement classiquement représentés sous une forme linéaire par l'une des formules suivantes :



dans lesquelles n représente un nombre entier égal ou supérieur à 1, m et p représentent indépendamment l'un de l'autre un nombre entier égal ou supérieur à 1 et R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle, une fonction amine ou une fonction N-acétylamide.

Dans le cas de la présente invention, un tel sucre est fonctionnalisé au niveau d'au moins l'une des fonctions hydroxyle ou amine figurées par R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ avec l'acide linoléique.

La présente invention s'étend aux mélanges, racémiques ou non, des isomères de configuration L et D de ces sucres de même qu'à leurs isomères L et D sous une forme pure.

Parmi ces mono- et di-saccharides conviennent tout particulièrement ceux dérivant des pentoses et/ou hexoses.

Les isomères de la série D des mono et di-saccharides notamment de type pentose ou hexose peuvent plus particulièrement être utilisés selon l'invention.

Généralement, la forme prédominante des hexoses et pentoses est une forme cyclisée, obtenue, à partir d'une des formes linéaires précitées, par réaction spontanée d'une fonction carbonyle, en particulier aldéhyde, avec une fonction alcool de manière à former un hémiacétal. Cette cyclisation conduit à la formation des sucres sous forme pyranose et furanose correspondants. La présente invention s'étend également à ces formes cyclisées dites furaniques dans le cas d'un pentose et pyraniques dans le cas d'un hexose de même qu'aux isomères alpha et bêta correspondants, sous forme pure ou en mélange.

A titre illustratif et non limitatif, des mono- et di-saccharides pouvant être utilisés selon l'invention, on peut plus particulièrement citer les talose, fucose, ribose, idose, arabinose, gulose, xylose, lyxose, altrose, allose, glucose, mannose, galactose,

lactose, saccharose, tréhalose, cellobiose, maltose, fucose alpha 1-3 glucose, fructose et leurs dérivés. A titre représentatif des mono- et di-saccharides possédant une fonction aminée non substituée, on peut notamment citer les glucosamine, fructosamine, galactosamine, fucose alpha 1-4 glucosamine et leurs dérivés notamment N-acétylés.

5 Convienent tout particulièrement à l'invention comme disaccharides, les maltose, saccharose, cellobiose, tréhalose, lactose, fucose alpha 1-3 glucose, et fucose alpha 1-4 glucosamine.

 Convienent également à l'invention les monosaccharides, de la série pentose, comme par exemple les lyxose, xylose, arabinose et ribose et de la série hexose
10 tels que les talose, fucose, galactose, idose, gulose, mannose, glucose, altrose, allose, glucosamine, galactosamine, N-acétyl glucosamine, N-acétyl galactosamine et fructose.

 Le mélange des isomères alpha D- ou bêta D- du glucose est plus particulièrement utilisé dans le cadre de la présente invention.

 Les sucres sont associés sous une forme amidifiée ou estérifiée et plus
15 particulièrement estérifiée avec l'acide linoléique.

 Le mono- ou di-saccharide est notamment estérifié avec l'acide linoléique au niveau d'une fonction hydroxyle.

 En l'occurrence, le mono- ou poly-saccharide et notamment le mono- ou di-saccharide peut être mono- ou poly-estérifié avec les positions d'estérification pouvant
20 être localisées en positions 1, 2, 3, 4 et/ou 6, notamment en positions 1, 2, 3 et/ou 6 et en particulier en positions 1 et/ou 6, et plus particulièrement en position 6.

 Dans le cas particulier où le dérivé d'acide linoléique conforme à l'invention est une amide, cette amidation est située en position 2.

 L'ester de sucre d'acide linoléique utilisé peut en particulier dériver du
25 glucose. Il s'agit notamment du monoester en position 1 ou 6 de glucose, notamment de l'alpha D- ou bêta D- glucose d'acide linoléique, et plus particulièrement de l'ester en position 6.

 En particulier, le composé utilisé est un 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose.

30 Selon un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet l'utilisation d'une amide ou d'un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique tels que définis précédemment et en particulier du 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, mis en

œuvre sous la forme d'un mélange comprenant au moins deux composés différents, le deuxième composé étant en particulier une amide ou mono- ou poly-ester de sucre et d'acide gras.

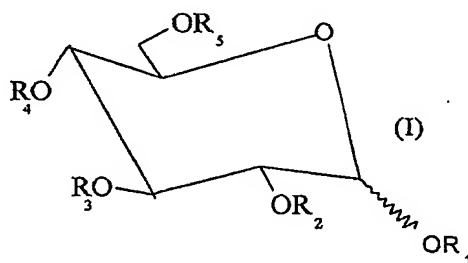
Le sucre de ce second composé est tel que défini précédemment.

5 Pour ce second composé, les acides gras considérés selon l'invention sont plus particulièrement des acides gras à longue chaîne, c'est-à-dire pouvant posséder plus de 11 atomes de carbone et notamment plus de 14 atomes de carbone.

10 Leur chaîne hydrocarbonée peut être saturée ou contenir une ou plusieurs doubles liaisons. A titre représentatif de ces acides gras, on peut notamment citer les acides gras saturés comme les acides palmitique (C_{16}), stéarique (C_{18}), arachidique (C_{20}), béhénique (C_{22}) et lignocérique (C_{24}) et les acides gras insaturés comme les acides palmitoléique (C_{16}), oléique (C_{18}), linoléique (C_{18}), linoléinique notamment sous ses formes α et γ (C_{18}) et arachidonique (C_{20}).

15 Ces acides peuvent réagir sous une forme pure avec le sucre considéré ou sous la forme d'un de leur mélange, naturel ou synthétique.

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un monoester d'acide linoléique et du glucose et en particulier le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, mis en œuvre sous la forme d'un mélange comprenant au moins un composé répondant à la formule (I) suivante :



20

dans laquelle :

25 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical-OC-R, avec R représentant une chaîne hydrocarbonée, linéaire, saturée ou insaturée, contenant de 11 à 21 atomes de carbone, sous réserve que l'un au moins des radicaux R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 soit différent de l'hydrogène, et que lorsque R_5 représente un radical linoléoyle, l'un au moins de R_1 , R_2 , R_3 et R_4 soit différent de l'hydrogène.

Le rapport entre le nombre de fonctions esters du composé de formule (I) et le

nombre de fonctions hydroxyles initiales, ou taux d'estérification, pour une molécule de glucose, varie de 0,2 à 1. Il est notamment inférieur ou égal à 0,6, et en particulier inférieur ou égal à 0,4.

Les esters de glucose représentés par la formule (I) peuvent être en particulier
5 estérifiés en position 1, 2, 3, 4 et/ou 6 plus particulièrement en position 1, 2, 3 et/ou 6 et
notamment en position 1 et/ou 6. De préférence, le glucose est estérifié principalement en
position 6.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, 50 à 100 % des esters
de glucose dans le mélange sont estérifiés en position 6 du glucose, notamment au moins
10 55 %, en particulier au moins 80 % et plus particulièrement au moins 90 %.

Dans la formule (I) définie ci-dessus, le radical R peut notamment représenter
un radical linoléyle, oléyle, palmityle, stéaryle, lauryle, myristyle, arachidyle, béhényle,
lauroléyle, myristoléyle, palmitoléyle et/ou linolényle notamment sous ses formes α et γ .

En particulier, le mélange utilisé selon l'invention peut comprendre au moins
15 un ester, notamment monoester, d'acide oléïque et de glucose ; au moins un ester,
notamment monoester, d'acide gras et de glucose, ledit acide gras étant choisi parmi
l'acide palmitique et l'acide stéarique ; au moins un ester, notamment monoester, d'acide
gras et de glucose, ledit acide gras étant choisi parmi l'acide laurique, l'acide myristique,
l'acide arachidique, l'acide béhénique, l'acide lauroléïque, l'acide myristoléïque, l'acide
20 palmitoléïque et l'acide linoléïque.

Lorsque le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose tel que défini
précédemment est mis en œuvre sous la forme d'un mélange tel que défini
précédemment, la proportion totale en poids d'ester d'acide linoléïque et de glucose par
rapport au poids total dudit mélange est généralement de 40 à 90 %, notamment est
25 supérieure ou égale à 50 %, en particulier supérieure ou égale à 60 %, et plus
particulièrement inférieure ou égale à 80 %, notamment inférieure à 75 %, en particulier
varie de 68 à 72 %.

Généralement, la proportion en 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose
par rapport au poids total dudit mélange est supérieure ou égale à 40 %, notamment
30 supérieure ou égale à 50 % et en particulier varie de 60 à 80 %.

Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester
d'acide oléïque et de glucose, celui-ci est généralement présent en une proportion en

poids par rapport au poids total dudit mélange de 5 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 8 %, en particulier supérieure ou égale à 10 %, plus particulièrement supérieure ou égale à 12 %, et en particulier inférieure ou égale à 17 % et notamment en une proportion variant de 14 à 15 % en poids.

5 Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide palmitique et de glucose, celui-ci est généralement présent en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 2 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 5 %, en particulier supérieure ou égale à 7 %, et notamment inférieure ou égale à 15 % et en particulier en une proportion variant de 9 à 12 %.

10 Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide stéarique et de glucose, celui-ci est généralement présent en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 0,1 à 7 %, notamment supérieure ou égale à 0,5 %, en particulier supérieure ou égale à 1 %, et notamment inférieure ou égale à 5 %, en particulier en une proportion variant de 2 à 4 % en poids.

15 Lorsque le mélange tel que défini précédemment comprend au moins un ester d'acide gras et de glucose, ledit acide gras étant choisi parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique, ledit ester ou l'ensemble desdits esters est généralement présent en une proportion en poids par rapport au total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, 20 notamment de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 %.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, les esters mentionnés précédemment sont des monoesters.

25 Le mélange tel que défini précédemment peut en outre comprendre au moins un diester de glucose et d'un acide gras ou de deux acides gras différents, notamment choisis parmi les acides linoléique, oléique, palmitique, stéarique, laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique.

Dans un tel mode de réalisation, ledit diester ou l'ensemble desdits diesters est généralement présent en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment variant de 0,1 à 4 %, et en particulier de 30 0,15 à 2 % en poids.

Ainsi, le mélange utilisé dans l'invention comprend généralement, toutes positions confondues :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, de monoester de glucose et d'acide linoléique,

- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, de monoester de glucose et d'acide oléique,

5

- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, de monoester de glucose et d'acide palmitique,

- de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, de monoester de glucose et d'acide stéarique,

10

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs monoesters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et/ou linolénique,

15

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linolénique.

En particulier, le mélange peut comprendre :

20

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, d'ester de glucose et d'acide linoléique dont principalement le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 2-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose et/ou le 3-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose,

25

- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, d'ester de glucose et d'acide oléique, dont principalement le 6-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose,

30

- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, d'ester de glucose et d'acide palmitique, dont principalement le 6-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, d'ester de glucose et d'acide stéarique dont principalement le 6-O-

octadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs esters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, 5 béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et/ou linoléique,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linoléique.

10 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le mélange utilisé est susceptible d'être obtenu par estérification du D-glucose par de la vitamine F.

Il est connu que la vitamine F, composé naturellement présent dans les corps gras et notamment dans l'huile de lin, l'huile de tournesol ou l'huile de carthame, est constituée d'un mélange d'acides gras, principalement en C12 à C20.

15 Ainsi, on considère que la vitamine F est généralement constituée (% en poids) :

- de 75 à 80 % en poids d'acide linoléique,
 - de 10 à 15 % en poids d'acide oléique,
 - de 4 à 8 % en poids d'acide palmitique,
 20 - de 0,5 à 3 % en poids d'acide stéarique, et
 - de 0 à 10 % en poids d'un ou plusieurs autres acides tels que les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique.

25 Le produit obtenu par estérification par la vitamine F est donc généralement constitué d'un mélange de différents esters, découlant en particulier de la présence des différents acides composant la vitamine F.

La réaction d'estérification peut notamment être effectuée selon toutes méthodes connues. La synthèse peut être notamment réalisée à partir du chlorure d'acide linoléique ou du chlorure de vitamine F et du D-glucose, selon la méthode décrite par 30 Reinfeld *et al*, dans « Die Stärke », n° 6, pages 181-189, 1968. Cette méthode est notamment reprise plus en détail dans le brevet EP 485 251.

L'amide ou le mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique tels que définis

précédemment et en particulier le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose ou bien le mélange tel que défini précédemment peuvent être utilisés dans le traitement et/ou la prévention d'une desquamation cutanée excessive, d'une sécheresse cutanée en particulier liée à un taux anormalement élevé de la perte insensible en eau, et de dermatites. L'amide ou le mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique tels que définis précédemment et en particulier le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose ou le mélange tel que défini précédemment peuvent également être utilisés pour le traitement et/ou la prévention de désordres de la cicatrisation, de rougeurs et d'irritations. L'amide ou le mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique tels que définis précédemment et en particulier le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose ou le mélange tel que défini précédemment peuvent également permettre d'améliorer l'état sanitaire de l'épiderme et notamment prévenir sa colonisation par des microorganismes, par amélioration de l'état de la barrière cutanée. En outre, ils peuvent également permettre d'améliorer, voire de rétablir, l'équilibre différenciation/prolifération des kératinocytes. De plus, ils peuvent avantageusement être utilisés pour le traitement et/ou la prévention d'une hyperkératose de l'épithélium infundibulaire.

La quantité du ou des ester(s) ou amide(s) de sucre d'acide linoléique peut être aisément déterminée par l'homme du métier, notamment selon la nature de la composition et/ou l'effet recherché.

De manière générale, dans les compositions, le ou les ester(s) ou amide(s) de sucre d'acide linoléique peuvent être présents dans des proportions variant de 0,001 à 30 % en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier inférieure ou égale à 20 %, plus particulièrement de 0,01 à 15 % en poids, notamment de 0,1 à 5 % en poids, et par exemple supérieure ou égale à 0,5 % en poids.

En particulier, les compositions comprennent de 0,1 à 5 % de 6-O-octadéca-9,12 diénoyl-D-glucopyranose.

Dans les compositions selon l'invention, l'amide ou le mono- ou poly-ester de sucre de l'acide linoléique tels que définis précédemment et en particulier le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose ou bien le mélange tel que défini précédemment, peuvent en outre être associés à une quantité efficace d'au moins un autre agent actif, c'est-à-dire un composé connu pour manifester une activité thérapeutique ou bénéfique au niveau de la peau nonobstant les effets indésirables le cas échéant attachés à

ce composé annexe.

Par exemple, ce composé connu peut induire un effet indésirable comme l'apparition d'une peau sèche notamment par limitation de la production de sébum. A titre d'exemple de tels composés, on citera les corticoïdes, en particulier la cortisone, l'hydrocortisone et la bétaméthasone ; l'indométacine ; les dérivés de l'acide rétinoïque.

Comme composés susceptibles d'être associés aux esters et amides conformes à l'invention, on peut notamment considérer des composés déjà connus pour manifester une activité hydratante.

Par « agent hydratant », on entend :

- soit un composé agissant sur la fonction barrière, en vue de maintenir l'hydratation du stratum corneum, ou un composé occlusif. A titre indicatif et non limitatif, on peut citer les céramides, les composés à base sphingoïde, les lécithines, les glycosphingolipides, les phospholipides, le cholestérol et ses dérivés, les phytostérols (stigmastérol, β -sitostérol, campestérol), les acides gras essentiels, le 1, 2- diacylglycérol, la 4-chromanone, les triterpènes pentacycliques tels que l'acide ursolique, la vaseline et la lanoline ;
- soit un composé augmentant directement la teneur en eau du stratum corneum, tel que le thréalose et ses dérivés, l'acide hyaluronique et ses dérivés, le glycérol, le pentanediol, le pidolate de sodium, la sérine, le xylitol, le lactate de sodium, le polyacrylate de glycérol, l'ectoïne et ses dérivés, le chitosane, les oligo- et polysaccharides, les carbonates cycliques, l'acide N-lauroyl pyrrolidone carboxylique, et la N- α -benzoyl-L-arginine ;
- soit un composé activant les glandes sébacées tel que la vitamine D et ses dérivés.

La composition peut également contenir un ou plusieurs agents stimulant la différenciation des kératinocytes.

Les agents stimulant la différenciation des kératinocytes, utilisables dans la composition selon l'invention, comprennent notamment les minéraux tels que le calcium ; l'extrait de lupin commercialisé par la société SILAB sous la dénomination commerciale Photopréventine® ; le beta-sitosteryl sulfate de sodium commercialisé par la société SEPORGA sous la dénomination commerciale Phytocohésine® ; l'extrait de maïs commercialisé par la société SOLABIA sous la dénomination commerciale Phytovityl®.

Peuvent également être associés aux amides ou esters de sucre et d'acide linoléique selon l'invention, un ou plusieurs agent(s) anti-inflammatoire(s) et apaisant(s).

Par « agent anti-inflammatoire », on entend tout composé susceptible d'inhiber les principales enzymes impliquées dans le processus inflammatoire (cascade de l'acide arachidonique), à savoir : les phospholipases A2 (PLA2) ; les lipoxygénases (Lox) ; les prostaglandines humaines synthétases (PGHS).

Par « agent apaisant », on entend en particulier les antagonistes de substance P, les antagonistes de CGRP et les antagonistes de bradykinine.

Parmi les matières efficaces comme agents anti-inflammatoires, on peut citer de façon non limitative les actifs suivants : les triterpènes pentacycliques, comme les acides β -glycyrrhétinique, ursolique, oléanolique, bétulinique, leurs sels et dérivés ; les extraits de *Paeonia suffruticosa* et/ou *lactiflora*, de *Rosmarinus officinalis*, d'épilobe, de *Pygeum*, de *Boswellia serrata*, de *Centipeda cunnighami*, d'*Helianthus annuus*, de *Cola nitida*, de clou de girofle et de *Bacopa moniera* ; les sels de l'acide salicylique et en particulier le salicylate de zinc ; l'aspirine ; l'ibuprofène ; les extraits d'algues, en particulier de *Laminaria saccharina* ; les huiles de Canola, de Tamanu, de calophillum, les huiles insaturées en oméga 3 telles que les huiles de rosier muscat, de cassis, d'ecchium, de poisson ; l' α -bisabolol et les extraits de camomille ; l'allantoïne ; le diesterphosphorique de vitamine E et C ; la capryloyl glycine ; les tocotrienols ; le piperonal ; l'aloé vera ; les phytostérols.

Des exemples d'antagonistes de substances P sont notamment : les sels de strontium ; les eaux thermales ; les extraits bactériens et en particulier l'extrait de bactéries filamenteuses non photosynthétiques préparé à partir de bactéries appartenant à l'ordre des Beggiatoales, et plus particulièrement au genre *Vitreoscilla*.

La composition peut également contenir un ou plusieurs agent(s) anti-bactérien(s) dont par exemple le triclosan, le phénoxyéthanol, l'octoxyglycérine, l'octanoylglycine, l'acide 10-hydroxy-2-décanoïque, le caprylyl glycol, le farnesol et l'acide azélaïque.

La composition peut en outre contenir au moins un autre agent actif tel qu'un antagoniste du calcium ou un capteur de radicaux libres.

La composition selon l'invention peut en outre comporter comme agent actif au moins un filtre organique actif dans l'UV-A et/ou l'UV-B. A titre représentatif et non

limitatif de ces filtres, on peut notamment citer ceux désignés ci-après, par leur nom CTFA : les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque, les dérivés du dibenzoylméthane, les dérivés cinnamiques, les dérivés de β,β' -diphénylacrylate, les dérivés de la benzophénone, les dérivés du benzylidène camphre, les dérivés du phényl benzimidazole, les dérivés de la triazine, les dérivés du phényl benzotriazole, les dérivés anthraniliques, les dérivés d'imidazolines et les dérivés du benzalmalonate. Les filtres inorganiques utilisables dans la composition selon l'invention peuvent être des nanopigments d'oxydes métalliques enrobés ou non comme par exemple des nanopigments d'oxyde de titane, de fer, de zinc, de zirconium ou de cérium.

10 Le milieu utilisé dans ces compositions peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C_1-C_4 ; les alkylèneglycols; les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, 15 peuvent être présents dans des proportions variant de 5 à 95 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions conformes à l'invention contenant ces composés peuvent se présenter sous forme de lotions, d'émulsions, de crèmes, de gels, et éventuellement être pressurisées en aérosol.

20 La composition mise en œuvre dans le cadre de la présente invention est généralement appliquée par voie topique. En conséquence, elle est de préférence formulée sous une forme appropriée à ce type d'application. Il peut notamment s'agir d'un liquide, d'une préparation semi-solide ou solide telle qu'un onguent, une lotion, un gel, une crème ou une émulsion.

25 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition est formulée sous la forme d'une émulsion huile dans l'eau. Ce mode de formulation est avantageux dans la mesure où la phase grasse d'une telle émulsion, par ses composants, mime la composition du sébum et confère donc une meilleure disponibilité de l'actif. Le composant huileux de cette émulsion peut être naturel ou synthétique et est bien entendu, 30 doté d'une innocuité convenable.

Bien entendu, ces compositions peuvent contenir d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, en vue de réaliser

des compositions topiques, comme des agents tensio-actifs, des agents épaississants, des agents cosmétiques tels que, à titre d'exemple non limitatif, des polymères, des protéines et plus particulièrement des huiles de synthèse, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants. Le pH de ces compositions peut varier de 3 à 9 et de
5 préférence de 5 à 8.

Les agents épaississants ou gélifiants peuvent être choisis parmi les biopolysaccharides, tels que par exemple les gommes de xanthane et les scléroglycanes, les dérivés de cellulose tels que l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose, les acides polyacryliques réticulés ou non, les polyéthylèneglycols et leurs dérivés et les
10 associations de polymères anioniques et de polymères cationiques, comme celles décrites dans le brevet français n° 2 598 611.

Les épaississants peuvent être présents dans des proportions variant de 0,1 à 5 % en poids, et en particulier de 0,4 à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Les huiles de synthèse peuvent être choisies parmi les paraffines et les polydécènes.

La présente invention vise également un procédé de traitement cosmétique de la peau caractérisé en ce que l'on applique au niveau de la zone à traiter, au moins une composition telle que définie ci-dessus.

20 Cette application est plus particulièrement réalisée par voie topique.

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

Dans ces exemples, le composé 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose est décrit dans la littérature.

25 **FIGURE**

Figure 1 : Représentation sous la forme d'un histogramme de la synthèse de 13-HODE par des follicules pileux en survie mesurée selon l'exemple 6.

30 **Exemple 1 : Préparation de l'ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 6).**

Dans un tricol de 500 ml, on dilue 17 ml de chlorure de pivaloyle dans 100 ml de tétrahydrofurane ; on ajoute, sous atmosphère inerte et à 0 °C, un mélange de 37,3 g de

vitamine F et 19,3 ml de triéthylamine préalablement mis en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane ; on laisse sous agitation pendant une heure puis on filtre les sels formés pour obtenir une solution.

5 Dans un tricol de 2 litres, on dissout 96 g de D-glucose dans 1,15 litre de pyridine, puis on y ajoute la solution précédente, sous atmosphère inerte, à température ambiante. On laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est évaporé à sec, sous vide pour éliminer la pyridine, puis la pâte obtenue est extraite (eau/solvant organique), et la phase organique est séchée, filtrée et évaporée.

10 On obtient 49 g d'une pâte jaune (rendement : 83 %) d'ester de vitamine F.

Spectre RMN ^1H (DMSO) 200MHz : δ (ppm) : 0,85 ; 1,23 ; 1,50 ; 2,00 ; 2,26 ; 2,73 ; 3,03 ; 3,13 ; 3,40 ; 3,76 ; 3,97 ; 4,25 ; 4,53 ; 4,76 ; 4,89 ; 5,04 ; 5,32 ; 6,34.

Spectre RMN ^{13}C (DMSO) 200 MHz : δ (ppm) : 13,95 ; 22,12 ; 24,48 ; 25,23 ; 26,62 ; 28,46 à 29,08 ; 31,32 ; 33,44 ; 63,91 ; 69,14 ; 70,57 ; 72,19 ; 72,86 ;
15 92,30 ; 127,77 ; 129,73 ; 172,92.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C (DMSO) 200 MHz sont conformes à la structure attendue.

Exemple 2 : Préparation de l'ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 3)

20 Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 20 g de vitamine F solubilisée dans 300 ml de toluène anhydre auquel on ajoute trois gouttes de DMF pour catalyser la réaction. On ajoute ensuite goutte à goutte 12,6 ml de chlorure d'oxalyle (dégagement gazeux) et on laisse sous agitation à 25 °C pendant trois heures.
25 Le milieu réactionnel est concentré au maximum, puis dilué dans 200 ml de dichlorométhane. On obtient ainsi le chlorure de vitamine F utilisé dans l'étape suivante.

Dans un tricol de 500 ml surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, sous atmosphère d'azote, on introduit 29,6 g de diacétone-D-glucose solubilisée dans 200 ml de dichlorométhane, et 26 ml de triéthylamine.

30 On maintient la température à 10 °C environ à l'aide d'un bain d'eau glacée.

On ajoute goutte à goutte 200 ml du chlorure de vitamine F obtenu précédemment tout en maintenant la température à environ 10 °C. Puis, le milieu

réactionnel est laissé deux heures à température ambiante sous agitation.

Le mélange pâteux obtenu est dilué par ajout de 200 ml de dichlorométhane. On réalise ensuite plusieurs lavages : (i) ajout d'eau distillée et élimination de la solution aqueuse supérieure, (ii) ajout d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et élimination de la phase aqueuse, (iii) ajout d'eau distillée et élimination de la phase aqueuse.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée à sec.

On obtient une huile épaisse marron clair qui est solubilisée dans 350 ml d'un mélange eau/acide trifluoroacétique (à $11 \cdot 10^{-3}$ mol/litre) et laissée à température ambiante pendant une heure. Le mélange est concentré puis repris cinq fois avec 100 ml de toluène. Le résidu est purifié sur gel de silice.

On obtient 12 g de composé sous la forme d'une poudre jaune.

RMN ^{13}C (DMSO) 200MHz δ (ppm) : 60,76 ; 63,82 ; 92,10 ; 92,24 ; 96,75 ; 96,86.

Le spectre RMN ^{13}C (DMSO) 200 MHz est conforme à la structure attendue.

Exemple 3 : Préparation du 3-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose

Dans un tricol de 500 ml surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, sous atmosphère d'azote, on introduit 29,6 g de diacétone-D-glucose solubilisée dans 200 ml de dichlorométhane, et 26 ml de triéthylamine.

On maintient la température à 10 °C environ à l'aide d'un bain d'eau glacée.

On ajoute goutte à goutte 200 ml de chlorure d'acide octadéca-9,12-diénoïque (linoléique) tout en maintenant la température à environ 10 °C. Puis le milieu réactionnel est laissé 2 heures à température ambiante, sous agitation.

Le mélange pâteux obtenu est dilué par ajout de 200 ml de dichlorométhane. On réalise ensuite plusieurs lavages :

- (i) ajout d'eau distillée et élimination de la solution aqueuse supérieure,
- (ii) ajout d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et élimination de la phase aqueuse,
- (iii) ajout d'eau distillée et élimination de la phase aqueuse.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée à sec.

On obtient 21 g d'une huile épaisse marron clair qui est solubilisée dans 350 ml d'un mélange eau/acide trifluoroacétique (à $11 \cdot 10^{-3}$ mol/litre) et laissée à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est concentré puis repris 5 fois avec 100 ml de toluène. Le résidu est purifié sur gel de silice.

5 On obtient 10,8 g de composé sous la forme d'une huile jaune (rendement 64 %).

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C (DMSO) sont conformes à la structure attendue.

Exemple 4 : Etude comparative de la peroxydabilité à l'air de composés de l'invention par rapport à des composés ne répondant pas à l'invention

10

Cette étude a pour but d'évaluer la peroxydabilité de différentes molécules ou mélanges de molécules en effectuant différents essais. Ces essais consistent en la mesure de la proportion de molécules encore intactes après conservation pendant deux mois, à l'air, et à température ambiante (environ 20 à 25 °C). La disparition du produit de départ est suivie par HPLC avec détection UV (210 nm).

15

Les produits testés sont les suivants :

1. acide linoléique : acide octadéca-9,12-diénoïque commercialisé par la société Aldrich,

20

2. ester méthylique de l'acide linoléique : commercialisé par la société Aldrich sous la référence 10,335-7,

3. vitamine F (contenant 75 à 80 % d'acide linoléique) commercialisé par la société Stéarinerie Dubois sous la référence 14043,

25

4. monoester d'acide linoléique et de D-glucose en position 6 : 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose : préparé selon la méthode décrite dans le brevet EP485251,

5. ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 6) : mélange obtenu à l'exemple 1.

Résultats

30

Dans les conditions décrites ci-dessus, les produits 4 et 5 présentent 30 % de molécules intactes.

Dans les mêmes conditions, les produits 1, 2 et 3 ne comportent plus de

molécules intactes.

Ces résultats montrent que l'ester d'acide linoléique et de D-glucose en position 6, et l'ester de la vitamine F et de D-glucose, majoritairement en position 6, ont une meilleure stabilité vis-à-vis de l'oxydation à l'air que l'acide linoléique natif ou la vitamine F. Ces produits particuliers ont également une meilleure stabilité vis-à-vis de l'oxydation à l'air que d'autres esters en particulier que l'ester méthylique.

Exemple 5 : Etude de la stabilité de composés de l'invention

On a évalué la stabilité des composés selon l'invention (mesure de l'hydrolyse des esters).

On prépare des solutions à 0,1 % en poids des composés dans un mélange éthanol/isopropanol/eau (64/16/20 en volume). On laisse ces solutions dans une enceinte thermostatée à 45 °C, pendant 2 mois.

On détermine ensuite par HPLC, le pourcentage de linoléate de glucopyranose hydrolysé.

On obtient les résultats suivants :

Composé	% d'hydrolyse
Ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 6) mélange obtenu à l'exemple 1	3
6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose	7
Ester de glucose de la vitamine F (majoritairement ester en position 3) mélange obtenu à l'exemple 2	17
3-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose obtenu à l'exemple 3	30

Les composés de l'invention présentent donc un pourcentage d'hydrolyse du linoléate de glucopyranose inférieur ou égal à 30 % dans les conditions du test. Ils représentent donc différentes formes sous lesquelles le linoléate de glucopyranose possède une bonne stabilité.

Exemple 6 : Mesure de la synthèse de 13-HODE par des follicules pileux en survie

La dissection de 300 follicules pileux, à partir d'un prélèvement provenant d'un donneur volontaire, est réalisée selon la technique décrite dans la demande de brevet

FR 2 736 721. On place ensuite les follicules pileux dans un milieu de survie complet commercialisé sous la dénomination de « William's E » par la société Gibco. Après 16 heures de survie *in vitro* (constat de viabilité apparente effectué sous loupe binoculaire), on sélectionne des lots de 25 follicules pileux. Chaque lot de 25 follicules pileux est
 5 ensuite placé dans 500 μ l de milieu « William's E » dans une étuve à 37 °C sous 5 % de dioxyde de carbone.

A $t = 0$, on introduit dans le milieu de survie de chacun des lots soit une solution témoin (diméthyle sulfoxyde à une concentration finale de 0,2 %), soit une solution d'acide linoléique (50 mM) dans du diméthyle sulfoxyde à une concentration
 10 finale en acide linoléique de 10 μ M, soit encore une solution d'ester de glucose et de vitamine F telle que préparée à l'exemple 1 (50 mM) dans du diméthyle sulfoxyde à une concentration finale en ester de glucose et de vitamine F de 10 μ M. Les différents lots sont incubés à 37 °C sous 5 % de dioxyde de carbone. Des prélèvements (50 μ l) sont effectués après trente minutes, une heure et deux heures d'incubation.

15

Dosage du 13-HODE

Le dosage est effectué à l'aide du kit immuno-enzymatique commercialisé sous la référence « EA81 » par la société Oxford Biomedical Research. Chaque
 20 prélèvement est introduit dans 150 μ l du tampon de dilution fourni dans le kit (ce qui correspond à une dilution au $\frac{1}{4}$). On met ensuite en œuvre le protocole de dosage tel que spécifié par le fabricant.

Les résultats présentés sous la forme d'un histogramme à la figure 1 sont exprimés en picogrammes de 13-HODE pour 25 cheveux en survie.

Dans l'histogramme de la figure 1, le gris clair représente la concentration de
 25 13-HODE mesurée dans les conditions témoins ; le gris foncé représente la concentration de 13-HODE mesurée lorsque l'ester de la vitamine F et de glucose (majoritairement en position 6) a été ajouté à $T = 0$ à la concentration finale de 10 μ M et le blanc représente la concentration de 13-HODE mesurée lorsque l'acide linoléique a été ajouté à $T = 0$ à la concentration finale de 10 μ M.

30 Les résultats obtenus montrent que la mise en contact de follicules pileux avec un ester de la vitamine F et de glucose, majoritairement en position 6, conformément à la présente invention, entraîne une augmentation importante de la

concentration en 13-HODE dans le milieu d'incubation.

On peut également constater que la concentration en 13-HODE mesurée après mise en contact des follicules pileux avec l'ester de la vitamine F et de glucose majoritairement en position 6 conformément à l'invention est nettement supérieure, non seulement à celle observée lorsque les follicules pileux sont mis en contact avec la solution témoin, mais également à celle observée lorsque les follicules pileux sont mis en contact avec le précurseur naturel du 13-HODE à savoir l'acide linoléique.

Exemple 7 : Compositions cosmétiques et dermatologiques selon l'invention

Ces compositions sont préparées de manière classique pour l'homme du métier. Les quantités données dans ces exemples sont indiquées en pourcentages pondéraux.

A. Lotion

-	Composé de l'exemple 1	1 %
-	Acide salicylique	1 %
-	Propylène glycol	5 %
-	Alcool	87 %
-	Eau	qsp 100 %

Cette lotion peut être utilisée le soir pour améliorer l'état de la barrière cutanée.

B. Crème émolliente

-	Composé de l'exemple 1	1 %
-	Acide n-octanoyl-5-salicylique	1 %
-	Méthylparaben®	0,1 %
-	Propylparaben®	0,1 %
-	Lanoline	5 %
-	Huile de vaseline	4 %
-	Huile de sésame	4 %

	- Alcool cétylique	5 %
	- Monostéarate de glycérol	2 %
	- Triéthanolamine	1 %
	- Propylène glycol	5 %
5	- Carbomer 940 [®] commercialisé par la société NOVEON	0,1 %
	- Eau	qsp 100 %

10 Cette crème, utilisée en applications bi-quotidiennes, permet de raviver l'éclat des peaux sèches.

C. Onguent anti-inflammatoire.

	- Composé de l'exemple 1	2 %
	- Hydrocortisone	1 %
15	- Monostéarate de glycérol	3 %
	- Propylène glycol	12 %
	- Petrolatum	81,9 %
	- Eau	qsp 100 %

20 **D. Gel**

	- Composé de l'exemple 1	1 %
	- Acide salicylique	1 %
	- Hydroxy propyl cellulose	1 %
25	- PPG-12-Buteth-16 [®] commercialisé par la société AMERCHOL	2 %
	- Triéthanolamine	0,2 %
	- Propylène glycol	5 %
	- Alcool	45 %
30	- Carbomer 940 [®] commercialisé par La société NOVEON	0,2 %
	- Eau	qsp 100 %

E. Crème anti-age cosmétique

	- Composé de l'exemple 1	3 %
	- Extrait lyophilisé de romarin	0,2 %
	- Stéarate de glycérol	2 %
5	- Polysorbate 60® commercialisé par la société UNIQEMA	1 %
	- Acide stéarique	1,4 %
	- Triéthanolamine	0,7 %
10	- Carbomer® commercialisé par la société NOVEON	0,4 %
	- Huile d'olive	12 %
	- Fraction liquide du beurre de karité	12 %
	- Octyldodécanol	6 %
	- Isononanoate d'isononyle	10 %
15	- Antioxydant	0,05 %
	- Parfum	0,5 %
	- Conservateurs	0,3 %
	- Eau	qsp 100 %

F. Crème anti-âge pharmaceutique

20	- Composé de l'exemple 1	2 %
	- Acide rétinoïque	0,025 %
	- Glycérine	3 %
	- Gomme de xanthane	0,1 %
25	- Stéarate de sorbitan oxyéthyléné	0,9 %
	- Mélange de stéarate de PEG-100 et de stéarate de glycéryle® commercialisé par la société INOLEX	2,1 %
	- Alcool cétylique	2,6 %
30	- Isononanoate d'isononyle	11 %
	- Octyldodécanol	15 %
	- Butylhydroxytoluène	0,1 %
	- Octocrylène	0,1 %

-	Triéthanolamine	2 %
-	Acétate de tocophérol	1 %
-	Conservateurs	0,6 %
-	Eau	qsp 100 %

5

G. Crème hydratante

-	Composé de l'exemple 1	3 %
-	Triéthanolamine	0,3 %
-	Mélange de stéarate de PEG-100 et de stéarate de glycéryle [®] commercialisé par la société INOLEX	2,5 %
-	Stéarate de PEG-50	2,5 %
-	Alcool cétylique	1 %
-	Alcool stéarylique	3 %
-	Isononanoate d'isononyle	20 %
-	Propylparaben [®]	0,1 %
-	Carbopol [®] commercialisé par la société NOVEON	0,3 %
-	Eau	qsp 100 %

20

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins une amide, un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à traiter et/ou à prévenir la sécheresse cutanée.

2. Utilisation d'au moins une amide, un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à générer de l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque dans l'épiderme cutané.

3. Utilisation d'au moins une amide, un mono- ou poly-ester de sucre d'acide linoléique pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, destinée à traiter et/ou à prévenir des désordres cutanés et/ou de l'unité pilo/sébacée liés à un déficit en acide linoléique.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou oligo-saccharide.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un isomère de la série D des mono- et di-saccharides.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est ou dérive d'au moins un pentose et/ou d'un hexose.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre peut être sous sa forme alpha- et/ou bêta- cyclisée.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide choisi parmi les talose, fucose, ribose, idose, arabinose, gulose, xylose, lyxose, altrose, allose, glucose, mannose, galactose, lactose, saccharose, tréhalose, cellobiose, maltose, fucose alpha 1-3 glucose, fucose alpha 1-4 glucosamine, fructose, glucosamine, fructosamine et galactosamine et leur dérivés.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un monosaccharide de la série pentose.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'il est choisi parmi les lyxose, xylose, arabinose et ribose.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le sucre est un monosaccharide de la série hexose.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'il est choisi parmi les talose, fucose, galactose, idose, gulose, mannose, glucose, altrose, allose,
5 glucosamine, galactosamine, N-acétyl glucosamine, N-acétyl galactosamine et fructose.

14. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le sucre est un disaccharide choisi parmi les maltose, saccharose, cellobiose, tréhalose, lactose, fucose alpha 1-3 glucose et fucose alpha 1-4 glucosamine.

15 10 Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et 12 ou 13, caractérisée en ce que le sucre est l'isomère alphaD- ou bêtaD- du glucose.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est mono- ou poly-estérifié par l'acide linoléïque.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide estérifié en positions 1, 2, 3,
15 4 et/ou 6.

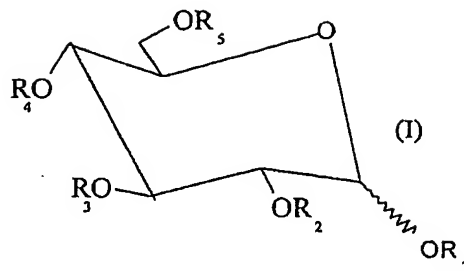
18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre est un mono- ou di-saccharide estérifié en positions 1, 2, 3 et/ou 6 et notamment 1 et/ou 6.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,
20 caractérisée en ce que ledit mono- ou polyester de sucre et d'acide linoléïque est un mono- ou poly-ester de glucose et d'acide linoléïque et est au moins estérifié en position 6 du glucose, en particulier du D-glucose.

20. Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit ester d'acide linoléïque et de glucose est un monoester.

25 21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit monoester d'acide linoléïque et de D-glucose est le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose.

22. Utilisation selon la revendication 21, caractérisée en ce que ledit 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose est mis en œuvre sous la forme d'un mélange
30 comprenant au moins un composé répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle :

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical -OC-R, R représentant une chaîne hydrocarbonée, linéaire, saturée ou insaturée, contenant de 11 à 21 atomes de carbone, sous réserve que l'un au moins des radicaux R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 soit différent de l'hydrogène, et que lorsque R_5 représente un radical linoléoyle, l'un au moins des radicaux R_1 , R_2 , R_3 et R_4 soit différent de l'hydrogène.

23. Utilisation selon la revendication 22, caractérisée en ce que le rapport entre le nombre de fonctions esters du composé de formule (I) et le nombre de fonctions hydroxyles initiales, pour une molécule de glucose, est compris entre 0,2 et 1, notamment inférieur ou égal à 0,6 et en particulier inférieur ou égal à 0,4.

24. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 ou 23, caractérisée en ce que 50 à 100 % des esters de glucose dudit mélange sont estérifiés en position 6 du glucose, notamment au moins 55 %, en particulier au moins 80 % et plus particulièrement au moins 90 %.

25. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 24, caractérisée en ce que R représente un radical linoléyle, oléyle, palmityle, stéaryle, lauryle, myristyle, arachidyle, béhényle, laurooléyle, myristoléyle, palmitoléyle et/ou linolényle notamment sous ses formes α ou γ .

26. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 25, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide oléique et de glucose.

27. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 26, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide gras et de glucose, ledit acide gras étant choisi parmi l'acide palmitique et l'acide stéarique.

28. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 27, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide gras et de

glucose, ledit acide gras étant choisi parmi l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide arachidique, l'acide béhénique, l'acide laurooléique, l'acide myristoléique, l'acide palmitoléique et l'acide linoléique.

5 29. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 28, caractérisée en ce que la proportion en poids d'ester d'acide linoléique et de glucose par rapport au poids total dudit mélange est de 40 à 90 %, notamment est supérieure ou égale à 50 %, en particulier supérieure ou égale à 60 %, plus particulièrement inférieure ou égale à 80 %, notamment inférieure à 75 % et en particulier varie de 68 à 72 %.

10 30. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 29, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide oléique et de glucose en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 5 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 8 %, en particulier supérieure ou égale à 10 %, plus particulièrement supérieure ou égale à 12 %, et en particulier inférieure ou égale à 17 % et notamment en une proportion variant de 14 à 15 % en poids.

15 31. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 30, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide palmitique et de glucose en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 2 à 20 %, notamment supérieure ou égale à 5 %, en particulier supérieure ou égale à 7 %, et notamment inférieure ou égale à 15 % et en particulier en une proportion variant de 9 à 20 12 % en poids.

32. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 31, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide stéarique et de glucose en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange de 0,1 % à 7 %, notamment supérieure ou égale à 0,5 %, en particulier supérieure ou égale à 1 %, 25 et notamment inférieure ou égale à 5 %, en particulier en une proportion variant de 2 à 4 % en poids.

33. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 32, caractérisée en ce que ledit mélange comprend au moins un ester d'acide gras et de glucose, ledit acide étant choisi parmi les acides laurique, myristique, arachidique, 30 béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique, en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment variant de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 %.

34. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 29 à 33, caractérisée en ce que lesdits esters sont des monoesters.

35. Utilisation selon la revendication 34, caractérisée en ce que ledit mélange comprend en outre au moins un diester de glucose et d'un acide gras ou de deux acides gras différents choisis parmi les acides linoléique, oléique, palmitique, stéarique, laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et linoléique, en une proportion en poids par rapport au poids total dudit mélange inférieure ou égale à 10 %, notamment de 0,1 à 4 %, et en particulier de 0,15 à 2 %.

36. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 35, caractérisée en ce que ledit mélange comprend :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, de monoester de glucose et d'acide linoléique,
- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, de monoester de glucose et d'acide oléique,
- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, de monoester de glucose et d'acide palmitique,
- de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, de monoester de glucose et d'acide stéarique,
- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs monoesters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et/ou linoléique,
- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linoléique.

37. Utilisation selon la revendication 36, caractérisée en ce que ledit mélange comprend :

- de 40 à 80 % en poids, de préférence 60 à 75 % en poids, préférentiellement 68-72 % en poids, d'ester de glucose et d'acide linoléique dont principalement le 6-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose, le 2-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose et/ou le 3-O-octadéca-9,12-diénoyl-D-glucopyranose,

- de 10 à 20 % en poids, de préférence 12 à 17 % en poids, préférentiellement 14-15 % en poids, d'ester de glucose et d'acide oléique, dont principalement le 6-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadéca-9-énoyl-D-glucopyranose,

- de 5 à 20 % en poids, de préférence 7 à 15 % en poids, préférentiellement 9-12 % en poids, d'ester de glucose et d'acide palmitique, dont principalement le 6-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-hexadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0,5 à 7 % en poids, de préférence 1 à 5 % en poids, préférentiellement 2-4 % en poids, d'ester de glucose et d'acide stéarique dont principalement le 6-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 3-O-octadécanoyl-D-glucopyranose, le 1-O-octadécanoyl-D-glucopyranose et/ou le 2-O-octadécanoyl-D-glucopyranose,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, d'un ou plusieurs esters de glucose et d'acide laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique et/ou linoléique,

- de 0 à 10 % en poids, notamment 0,10-4 % en poids, voire 0,15-2 % en poids, de diesters de glucose et d'un ou plusieurs acides choisis parmi les acides laurique, myristique, arachidique, béhénique, laurooléique, myristoléique, palmitoléique, linoléique, oléique, palmitique, stéarique et/ou linoléique.

38. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 22 à 37, caractérisée en ce que ledit mélange est susceptible d'être obtenu par estérification du D-glucose par de la vitamine F.

39. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre une quantité efficace d'au moins un autre agent actif.

40. Utilisation selon la revendication 39, caractérisée en ce que ledit agent est choisi parmi les agents hydratants, les agents activant les glandes sébacées, les agents stimulant la différenciation des kératinocytes, les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants, les agents antibactériens, les antagonistes du calcium, les capteurs de radicaux libres et les filtres actifs dans l'UV-A et/ou UV-B.

41. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 40, caractérisée

en ce que ladite composition contient ledit ester ou amide de sucre d'acide linoléique dans des proportions variant de 0,001 à 30 %, et en particulier de 0,01 à 15 % notamment de 0,1 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

42. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,
5 caractérisée en ce que la composition est appliquée par voie topique.

43. Procédé de traitement cosmétique de la peau, caractérisé en ce que l'on applique au niveau de la zone à traiter au moins une composition telle que définie en revendication 1 à 42.

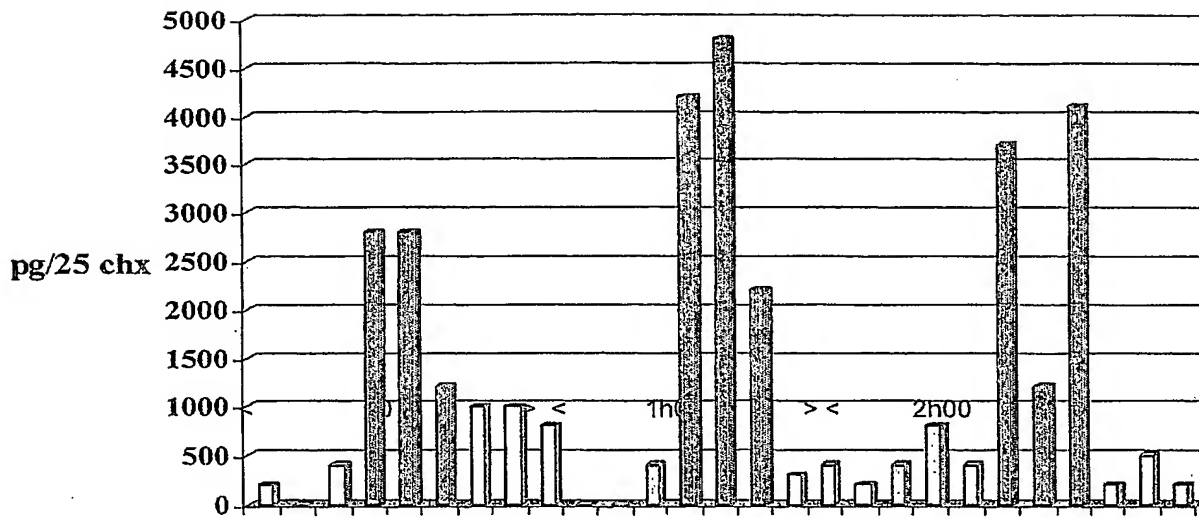


FIGURE 1



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
 Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

 26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA02309/S.864/BR35643/CR/CG/sh	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 12828	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'au moins une amide ou un ester de sucre et d'acide linoléique pour générer de l'acide 13-hydroxyoctadécadiénoïque dans l'épiderme cutané.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : L'OREAL 14 rue Royale 75008 PARIS			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MICHELET	
Prénoms		Jean-François	
Adresse	Rue	41 rue de Bonne	
	Code postal et ville	94000	CRETEIL
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BERNARD	
Prénoms		Bruno	
Adresse	Rue	13 avenue de Bretteville	
	Code postal et ville	92200	NEUILLY SUR SEINE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DALKO	
Prénoms		Maria	
Adresse	Rue	16 résidence du Château de Courcelles	
	Code postal et ville	91190	GIF SUR YVETTE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) Le 12 novembre 2002 Pascal LE COUPANEC N° 98 - 0402			

This Page Blank (uspto)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.